



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Primeiro caso de febre maculosa brasileira branda associada à artrite

Virgínia Lucia Nazario Bonoldi^a, Roberta Gonçalves Marangoni^a, Giancarla Gauditano^a,
Jonas Moraes-Filho^b, Marcelo Bahia Labruna^b, Natalino Hajime Yoshinari^{a,*}

^aDepartamento de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^bFaculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 15 de fevereiro de 2012

Aceito em 18 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Febre maculosa brasileira

Riquetsiose branda

Artrite

Artrite infecciosa

RESUMO

Descrevemos o primeiro caso brasileiro de Riquetsiose branda, agravada por monoartrite em joelho, em adulto jovem picado por carrapato na perna esquerda na região de Camburi, localizada no município de São Sebastião, sul da região costeira do estado de São Paulo, Mata Atlântica, Brasil. O paciente apresentou uma escara de inoculação no local da picada do carrapato, associada ao aumento ganglionar em virilha esquerda, febre, poliartralgia, cefaleia e erupção macular. Vinte dias após o episódio da picada de carrapato, o paciente apresentou monoartrite em joelho direito. O diagnóstico de Riquetsiose branda foi estabelecido pela análise imunológica sequencial em amostras de soro e líquido sinovial, tendo sido empregada a técnica de imunofluorescência (IF) indireta para anticorpos reativos contra *Rickettsia parkeri* e *Rickettsia rickettsii*. A Riquetsiose branda é uma zoonose emergente, que deve ser investigada pelos médicos, incluindo reumatologistas, em pacientes que apresentem erupção macular, febre e, eventualmente, artrite, após visita ao sul da região costeira da Mata Atlântica no Brasil.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

First report of mild Brazilian spotted fever associated to arthritis

ABSTRACT

We describe the first Brazilian case of mild Rickettsiosis, complicated by knee monoarthritis, in young adult bitten by a tick on his left leg in Camburi zone, located in São Sebastião municipality, southern coastal region of the State of São Paulo, in the Atlantic rainforest region, Brazil. The patient developed inoculation eschar at the tick bite site associated with enlarged lymph nodes in the left groin, fever, polyarthralgia, headache and macular rash. Twenty days after tick bite episode, he displayed monoarthritis in his right knee. The diagnosis of mild Rickettsiosis was established by sequential immunological analysis in serum and synovial fluid, using the indirect immunofluorescence (IF) assay for antibodies reactive with *Rickettsia parkeri* and *Rickettsia rickettsii*. The mild Rickettsiosis is an emerging zoonosis, that must be investigated by physicians, including rheumatologists, in patients that pres-

Keywords:

Brazilian spotted fever

Mild rickettsiosis

Arthritis

Infectious arthritis

* Autor para correspondência.

E-mail: yoshinari@lim17.fm.usp.br (N.H. Yoshinari).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.02.002>

ent macular rash, fever and eventually arthritis, after visiting the southern coastal Atlantic rainforest region in Brazil.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

A febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsii* é uma zoonose grave transmitida por carrapatos descrita nas Américas, inclusive no Brasil.¹ Esta pode causar a morte se não for diagnosticada e tratada no início dos sintomas clínicos.

O diagnóstico laboratorial se baseia na soroconversão de amostras consecutivas das fases aguda e convalescente da doença, utilizando como antígeno da *R. rickettsii*. As manifestações clínicas da Febre Maculosa Brasileira (FMB) têm início cerca de uma semana após a picada do carrapato, com febre, cefaleia, dores abdominais e erupção maculopapular. A doença pode evoluir para complicações respiratórias e renais, transtornos de coagulação e encefalite. Devido à gravidade da doença, a antibioticoterapia deve ser iniciada rapidamente, independentemente da análise laboratorial.^{1,2}

Paddock et al. identificaram uma nova *Rickettsia* veiculada por carrapato do grupo da febre maculosa, causadora de doença. Os pacientes exibiam uma úlcera cutânea característica no local da picada de carrapato (escara), seguida por erupção maculopapular, febre, cefaleia, mialgia e artralgia. O quadro clínico se mostrou mais brando, graças à ausência de coagulopatia.³ O agente etiológico foi identificado como *Rickettsia parkeri*, que tem grande semelhança genética com *R. conorii*, *R. africae* e *R. sibirica*, espécies causadoras de sintomas clínicos similares na região do Mediterrâneo.⁴

No Brasil, o agente etiológico da Riquetsiose branda foi identificado em biópsia da lesão (escara) de dois pacientes. Os estudos moleculares demonstraram que esse agente é geneticamente similar a *R. parkeri*, *R. africae* e *R. sibirica*.^{5,6} O presente estudo descreve a descoberta do terceiro caso de Riquetsiose branda no Brasil, e mais importante ainda, pela primeira vez a doença foi relacionada à ocorrência de monoartrite em seguida a essa infecção riquetsial. No Brasil, todos os três casos foram descritos na Mata Atlântica, um complexo ecológico com a ocorrência do carrapato *Amblyomma ovale* infectado com o agente etiológico.⁷

Relato de caso

Em fevereiro de 2011, um jovem com 30 anos de idade foi picado por carrapato na perna esquerda enquanto caminhava por uma trilha ecológica na área da Mata Atlântica em Camburi, cidade de São Sebastião, situada no sul da região costeira do estado de São Paulo. Transcorridos sete dias, ele apresentou lesões cutâneas eritematosas com úlcera central (escara) no local da picada do carrapato (fig. 1a). Dez dias após o evento, apresentou febre não aferida, poliartralgia (mãos, cotovelos, pulsos e tornozelos), mialgia, dor cervical, cefaleia, náusea, aumento ganglionar em virilha esquerda e calafrios, seguido de erupção generalizada em tronco e membros. O paciente procurou por atendimento médico e, com base na suspeita

de riquetsiose, o médico prescreveu doxiciclina, antes mesmo dos resultados laboratoriais. Após dez dias de tratamento, os sintomas gerais melhoraram, mas o paciente continuou em uso de doxiciclina, em decorrência do surgimento de monoartrite em joelho direito (fig. 1b).

Na quarta semana de tratamento, foi prescrita prednisona (10 mg/dia) em associação com doxiciclina, devido à persistência da artrite. Depois de mais sete dias de tratamento, a artrite evoluiu com exercício físico e a prednisona foi substituída por sulfassalazina (1 g/12/12 h). Transcorridos três meses de tratamento com sulfassalazina, ocorreu remissão da monoartrite no joelho direito. Foram coletadas duas amostras de sangue e líquido sinovial (nos dias 1 e 15 de março de 2011); a primeira após dez dias de antibioticoterapia, e a segunda 15 dias depois desta. Os exames laboratoriais revelaram que os níveis de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, creatinina fosfoquinase, gama-glutamil transferase,



Figura 1 – (A) Escara de inoculação na perna esquerda de paciente com febre maculosa brasileira branda e monoartrite aguda em joelho. (B) Monoartrite aguda em joelho direito de paciente com febre maculosa brasileira branda, após episódio de picada de carrapato em trilha na Mata Atlântica, município de São Sebastião, estado de São Paulo, Brasil.

se, desidrogenase láctica, glicose, hemograma com contagem de plaquetas, eletroforese de proteínas, ureia, creatinina, sódio, potássio e antistreptolisina O estavam com níveis dentro da faixa de referência. Os testes para hepatite B e C, citomegalovírus, HIV 1 e 2, borreliose e bartonelose brasileiras foram negativos. Os níveis de IgE e proteína C reativa estavam elevados, mas retornaram ao normal com o tratamento. As duas amostras de soro revelaram presença de anticorpos antinucleares (ANA) exibindo um padrão fino denso pontilhado na análise das células HEP-2 (tabela 1).

Amostras pareadas de soro e líquido sinovial nas fases aguda e convalescente da doença foram testadas nas mesmas condições pela técnica de imunofluorescência (IF) indireta para anticorpos anti-*R. parkeri* e *R. rickettsii*. As amostras foram testadas com anticorpos de cabra anti-imunoglobulina (Ig) G humana para a primeira e segunda amostras de soro e líquido sinovial, ou com soro anti-IgM humano produzido em cabra e conjugado com isotiocianato de fluoresceína (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, EUA) para amostras de fases aguda e convalescente de líquido sinovial e para uma amostra isolada de soro de fase convalescente.

Na tabela 1 pode-se constatar que os títulos de IgM anti-*R. parkeri* e anti-*R. rickettsii* no líquido sinovial demonstraram aumento da reatividade dos anticorpos entre a primeira e segunda amostras. Os títulos de IgG anti-*R. parkeri* e anti-*R. rickettsii* foram sempre elevados no líquido sinovial. Os títulos de IgG para antígenos riquetsiais estavam elevados em ambas as amostras sequenciadas de soro, mas a IgG anti-*R. parkeri* demonstrou aumento no título dos anticorpos nas amostras de soro.

Discussão e conclusões

Descrevemos o terceiro caso brasileiro de Riquetsiose branda até a presente data, agravada pela presença de monoartrite

em joelho, que evoluiu em torno de 20 dias após o episódio da picada de carrapato. De maneira análoga aos dois casos de riquetsiose previamente descritos,^{5,6} o paciente contraiu a doença caminhando por uma trilha ecológica na Mata Atlântica.

Os testes imunológicos específicos para riquetsiose, realizados em amostras de soro e líquido sinovial nas fases aguda e convalescente da doença, confirmaram o diagnóstico. Além disso, as investigações laboratoriais para outras doenças infecciosas foram negativas, inclusive a possibilidade de coinfeção com doença de Lyme-símile brasileira,⁸ que é transmitida por carrapatos e causa artrite. A positividade para anticorpos antinucleares não teve correlação com os achados clínicos; portanto, foi interpretada como um fenômeno isolado ou relacionado à infecção riquetsial. O aumento no nível de IgE foi entendido como uma resposta alérgica mastócito-dependente à picada do carrapato. Essa hipótese é plausível, visto ter ocorrido redução nos níveis de IgE à medida que a doença foi melhorando.

Em pacientes com febre maculosa do Mediterrâneo, causada por *R. conorii*, é descrita uma artrite em grandes articulações acompanhada de derrame nos quadris, joelhos e tornozelos.⁹ Sundy et al. descreveram uma monoartrite aguda no joelho de um paciente com febre maculosa das Montanhas Rochosas.¹⁰ Ding et al. descreveram a ocorrência de poliartrite nos pulsos e nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais em um paciente que contraiu a doença durante viagem à África, onde a doença é causada por *R. parkeri* ou *R. conorii*.¹¹

No presente caso, há incerteza quanto à patogênese da monoartrite no joelho em seguida a uma infecção de riquetsiose. O derrame articular pode ser decorrente de uma infecção articular direta por microrganismos riquetsiais (artrite infecciosa), ou pode refletir a inflamação sinovial deflagrada pela deposição de complexos imunes (artrite reativa). A identificação da infecção riquetsial por procedimentos moleculares no líquido sinovial e na biópsia da escara foi inconclusiva, porque PCR foi obtida tardiamente, quando o paciente estava sendo tratado com doxiciclina. Acreditamos que a artrite observada neste paciente teve origem reativa, pois surgiu tardiamente, em torno de 20 dias após a inoculação da bactéria. Por outro lado, esse lapso de tempo foi suficiente para a produção de anticorpos específicos anticomponentes riquetsiais. O surgimento de artrite na perna oposta à picada do carrapato e a elevação dos anticorpos antinucleares são outras evidências sugestivas da ocorrência de uma artrite inflamatória imunológica.

Na infecção por *Rickettsia*, os níveis séricos de IgM e IgG aumentam por volta da segunda semana da doença; os anticorpos da classe IgM desaparecem após três ou quatro meses e os títulos de IgG persistem por cerca de sete ou oito meses.¹² Observamos que, apesar da existência de reatividade cruzada entre espécies riquetsiais,² o título de IgG anti-*R. parkeri* aumentou em pelo menos mais uma vez no soro, embora tenha sido um aumento baixo no título, o que não ocorreu com *R. rickettsii*. Pudemos presenciar aumento no título de IgM anti-*R. parkeri* nas amostras pareadas de líquido sinovial coletadas no início e no final do curso da doença, ao contrário do que ocorre com *R. rickettsii*, sugerindo maior especificidade de IgM para *R. parkeri*. Além disso, a riquetsiose por *R. parkeri* pode estar associada à presença de uma escara no local da picada do carrapato.³

Tabela 1 – Testes de imunofluorescência (IF*) indireta (IgM e IgG) para detecção de anticorpos anti-*R. parkeri* e anti-*R. rickettsii* em amostras de soro e líquido sinovial. Proteína C reativa, IgE e anticorpos antinucleares (ANA) em amostras de soro de paciente com febre maculosa brasileira branda e monoartrite aguda em joelho, Brasil, 2011.**

	Soro		Líquido sinovial	
	1 de março	15 de março	1 de março	15 de março
IF IgG <i>R. parkeri</i>	1/1024	1/2048	1/2048	1/2048
IF IgM <i>R. parkeri</i>	-	-	1/256	1/512
IF IgG <i>R. rickettsii</i>	1/1024	1/1024	1/2048	1/2048
IF IgM <i>R. rickettsii</i>	-	-	1/128	1/256
IgE (IU/ml)	1240	783	-	-
PCR (mg/L)	1,5	0,5	-	-
AAN	> 1/320	> 1/320	-	-

*Ponto de virada para IF = 1/64

**Padrão denso fino pontilhado para ANA na análise de células HEP-2.
-: não avaliado.

Títulos elevados de anticorpos IgM antiantígenos rickettsiais no líquido sinovial confirmaram a etiologia da artrite aguda no joelho.

Concluimos que a febre maculosa brasileira não é doença isolada, pois pelo menos duas espécies patogênicas de *Rickettsia* estão presentes no Brasil, causando sintomas similares. A forma branda da doença é relatada em região situada na Mata Atlântica; como está descrito nesse relato de caso, pode estar associada à artrite como uma complicação da doença sistêmica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Labruna MB. Ecology of rickettsia in South America. *Ann NY Acad Sci.* 2009 May;1166:156-66.
2. Paddock CD, Finley RW, Wright CS, Robinson HN, Schrodtt BJ, Lane CC *et al.* *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1188-96.
3. Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, Goldsmith CS, Goddard J *et al.* *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin Infect Dis.* 2004 Mar 15;38:805-11.
4. Goddard J. Historical and recent evidence for close relationships among *Rickettsia parkeri*, *R. conorii*, *R. africae*, and *R. sibirica*: implications for rickettsial taxonomy. *J Vector Ecol.* 2009 Dez;34:238-42.
5. Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E, Brandao PE, Richtzenhain LJ, Yoshinari NH. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2010 Mar;16:521-3.
6. Silva N, Eremeeva ME, Rozental T, Ribeiro GS, Paddock CD, Ramos EA, Favacho AR, Reis MG, Dasch GA, de Lemos ER, Ko AI. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011 Feb;17:275-8.
7. Sabatini GS, Pinter A, Nieri-Bastos FA, Marcili A, Labruna MB. Survey of ticks (Acari: Ixodidae) and their rickettsia in an Atlantic rain forest reserve in the State of São Paulo, Brazil. *J Med Entomol.* 2010 Set;47:913-6.
8. Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VLN, Marangoni RG, Gauditano G. Doença de Lyme-símile brasileira ou Síndrome Baggio-Yoshinari: Zoonose exótica e emergente brasileira transmitida por carrapatos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:363-9.
9. Pedro-Botet J, Auguet T, Pallás O, Gimeno JL. Arthritis in Mediterranean spotted fever. *Infection.* 1991 Set-Out;19:346-7.
10. Sundry JS, Allen NB, Sexton DJ. Rocky Mountain spotted fever presenting with acute monoarticular arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39:175-6.
11. Ding T, Lloyd G, Tolley H, Bradlow A. Tick bite fever and arthritis associated with travel to Africa. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dez;63:1703-4.
12. Clements ML, Dumler JS, Fiset P, Wisseman CL Jr, Snyder MJ, Levine MM. Serodiagnosis of Rocky Mountain spotted fever: comparison of IgM and IgG enzyme-linked immunosorbent assays and indirect fluorescent antibody test. *J Infect Dis.* 1983;148:876-80.